

**Das Verhalten unterschiedlich hoher
Serumkonzentrationen von Thiopental
bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten**

Heide Wiederholt-Fischer

1975

Aus der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Direktor:

Prof. Dr. med. F. Holle

Leiter der Anaesthesieabteilung:

Prof. Dr. med. A. Doenicke

DAS VERHALTEN UNTERSCHIEDLICH HOHER SERUMKONZENTRATIONEN
VON THIOPENTAL BEI VERSCHIEDENEN INJEKTIONSGESCHWINDIGKEITEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München vorgelegt

von

Heide Wiederholt - Fischer

München 1975

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 12. 1975



INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Geschichte der Kurznarkotika

II. PROBLEMSTELLUNG

III. VERSUCHSBESCHREIBUNG

1. Versuchsanordnung

2. Versuchsablauf

3. Materialien

4. Bestimmungsmethoden

4.1 Bestimmungsmethoden von SChE

4.2 Bestimmungsmethoden von Thiopental

IV. ERGEBNISSE

1. Abfall der Thiopentalkonzentration bei Schußinjektionen

2. Abfall der Thiopentalkonzentration bei langsamer Injektion

3. Abfall der Thiopentalkonzentration bei erhöhtem Eiweißangebot

V. DISKUSSION

1. Kritik an der Methode

2. Chemischer Abbaumechanismus des Thiopentals

3. Abhängigkeit des Wirkungseintritts und der Wirkungs-
dauer des Thiopentals von seinen physikalisch -
chemischen Eigenschaften ...

3.1 der Dissoziationskonstanten

3.2 der Fettlöslichkeit (Verteilungskoeffizient)

3.3 der Durchblutungsgröße

3.4 der Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit

3.5 der Proteinbindung

4. Nächst- und Nebenwirkungen von Thiopentalnarkosen

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0070

I. EINLEITUNG

Geschichte der Kurz-narkotika

Seit Beginn der dreißiger Jahre kennt man die sogenannten "Ultrakurz-narkotika". Sie führen schon während der Injektion zum Bewußtseinsverlust und zeichnen sich durch eine sehr kurze Wirkungs-dauer aus. Der frühzeitige Bewußtseinsverlust ersetzte zur großen Erleichterung für den Arzt und vor allem für den Patienten die Äthereinleitung. Die kurze Wirkungs-dauer war für kleine ambulant durchzuführende Eingriffe von großem Interesse.

Die erste Substanz, das Hexobarbital (Evipan), wurde 1932 von Weese entwickelt. 1935 führte Lund y (21) das Thiobarbiturat Thiopental (Pentotal) ein. Beide waren lange Zeit - trotz vielfacher Bemühungen, bessere Präparate zu entwickeln - die einzigen Ultrakurz-narkotika. Erst 1962 wurde das barbituratfreie Propanidid (Epontol) entwickelt.

Inzwischen hat man festgestellt, daß noch nach 24 h Barbituratkonzentrationen in den Seren nachzuweisen sind, die hypnotisch bzw. sedativ wirken können. Dieser äußerst negative Effekt führt zum sogenannten "hang-over"; daher erscheint die Bezeichnung "Ultrakurz-narkotika" für Barbiturate nicht mehr gerechtfertigt. (10, 23, 36, 37, 39, 40, 41)

II. PROBLEMSTELLUNG

In unserer Versuchsreihe soll untersucht werden, wie sich die Konzentration von Thiopental im Blut ändert, wenn unterschiedliche Dosen mit verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten gegeben werden und wenn zusätzlich Serumkonzentrat appliziert wird.

- Wir erwarten einen starken Abfall der Thiopentalkonzentration in den ersten Minuten. Der Rückgang der Thiopental-konzentration im Blut - er betrifft das gesamte Thiopental, Gebundenes und Ungebundenes - wird in den ersten Minuten durch Abfließen in gut durchblutetes Gewebe verursacht.
- Ab der 30. Minute ist bei allen Versuchsreihen unabhängig von applizierter Dosis und Injektionsgeschwindigkeit ein geringer, gleich starker Abfall zu erwarten, bedingt durch den Abbau in der Leber.
- Es soll ebenso festgestellt werden, ob die Konzentrationswelle bei hoher Injektionsgeschwindigkeit, also bei einer Schußinjektion, hoch und steil ist, während sie bei der langsamen Injektion flacher verlaufend erwartet wird.
- Außerdem soll überprüft werden, ob bei Zugabe von Serumkonzentrat eine stark erhöhte Ausgangskonzentration des Pharmakons gegeben ist, weil die Proteinbindung entsprechend dem erhöhten Angebot hoch sein und folglich der Abfluß in anderes Gewebe erschwert sein muß, der Kurvenverlauf also steiler und nach 30 Minuten noch deutlich höher ist.

III. VERSUCHSBESCHREIBUNG

1. Versuchsordnung

Für den Narkoseversuch stellten sich 39 anamnestisch gesunde männliche Versuchspersonen, meist Studenten im Alter von 20 - 25 Jahren, freiwillig zur Verfügung. Die Probanden hatten mindestens 12 Stunden Nahrungskarenz eingehalten. Den Vpn wurden verschiedene Mengen Thiopental in unterschiedlichen Injektionszeiten injiziert.

Nachstehend eine Zusammenfassung der durchgeführten Versuche.

Gruppe	Vpn	Injekt. Zeit	Injektion
I	9	10 sec	5 mg / kg KG Thiopental
II	6	100 sec	5 mg / kg KG Thiopental
III	8	100 sec	7 mg / kg KG Thiopental
IV	3	100 sec	10 mg / kg KG Thiopental
V	7	10 sec 2 min	5 mg / kg KG Thiopental + 40 ml Serumkonzentrat
VI	1	100 sec 2 min	7 mg / kg KG Thiopental + 40 ml Serumkonzentrat
VII	1	2 min 10 sec	40 ml Serumkonzentrat + 5mg / kg KG Thiopental

Zur Messung der Hirnstromkurve und Beurteilung der Schlaf-
tiefe wurde des EEG schon einige Minuten vor Beginn des Ver-
suchs angelegt. Die Kontrolle von Puls und EKG fand während
des ganzen Versuchs statt. Zur Bestimmung der Thiopental-
konzentration, der Aktivität der Serumcholinesterase und
der Leukozytenzahl wurde Venenblut, parallel dazu wurde Ka-
pillarblut zur Bestimmung der Blutgase nach Astrup abgenommen.

Versuchsanordnung

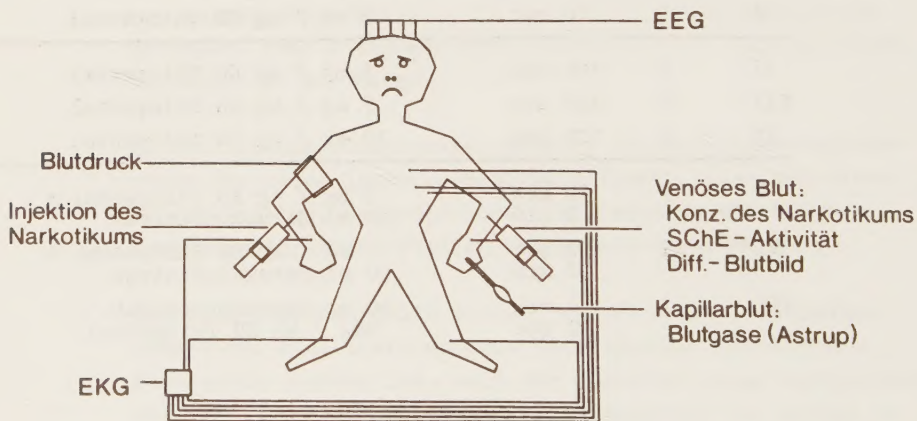


Abb. 1

2. Versuchsablauf

Nach Anbringung der EEG- und EKG-Elektroden wurden 2 Braunülen zur Injektion bzw. Blutentnahme in die Kubitalvenen gelegt. Die Leerwerte für die Bestimmung des Thiopentalspiegels, der Aktivität der SChE, der Leukozytenzahl und der Blutgase wurden abgenommen.

Praemedikation: 15 Minuten vor der Injektion des Narkotikums 0,5 mg Atropin zur Vagolyse. Die Injektionszeit des Thiopentals betrug 10 bzw. 100 sec., 5, 7, 10 mg/kg Körpergewicht Thiopental wurden gegeben.

In Abständen von 1, 3, 6, 10, 20, 30, 60 und 120 Minuten nach Injektion des Narkotikums erfolgten bei mäßiger Stauung die intravenösen Blutentnahmen zur Bestimmung der Thiopentalkonzentration. Die Proben wurden sofort nach Entnahme in Eiswasser gekühlt (Doenicke), um eine Weiterreaktion der SChE zu vermeiden, wie es bei Körpertemperatur geschehen würde. Nach Versuchsende wurden die Blutproben bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

3. Materialien

0,5 mg Atropinum sulfuricum (officinell)

Thiopental - Na (Pentotal, Deutsche Abbot GmbH, Ingelheim)
gelöst in physiologischer NaCl-Lösung
Ampullen zu 0,5 bzw. 1,0 g

Phosphatpuffer pH 7,4 0,0667 m

Benzoylcholinchlorid 2×10^{-4} m

Dibucainhydrochlorid 4×10^{-5} m

NaH_2PO_4 1,5m

NaOH 0,45 m

Chloroform p.a.

4. Bestimmungsmethoden

4.1 SChE - Bestimmung

Die enzymatische Aktivität der SChE und der Dibucainzahl wurde photometrisch nach Kalow und Lindsay bestimmt. Die Fehlerbreite wird von Goedde, Doenicke und Altland mit $\pm 2,5\%$ angegeben, wir konnten sie auf $1,56\%$ verbessern. Der Test gilt als einer der genauesten und schnellsten.

4.2 Thiopental - Bestimmung

Die Konzentration des Thiopentals wurde nach der von Goldbaum (2) angegebenen und von H. Frey et al. (3) praktisch angewandten Methode bestimmt;

1 ml Serum wurde mit 1 ml einer $1,5 \text{ m NaH}_2\text{PO}_4$ - Lösung versetzt und im Scheidetrichter manuell 5 Minuten mit 50 ml Chloroform p.a. ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde durch Filtration geklärt und in einem zweiten Scheidetrichter 5 Minuten manuell mit 4 ml $0,45 \text{ m NaHO}$ extrahiert. Die wässrige Phase wurde vom Chloroform getrennt und zur photometrischen Bestimmung in der 1 cm Quarzküvette eines Beckman-DU-Spektralphotometers verwendet.

Als Maß für die Menge Thiobarbiturat wurde die Extinktionsdifferenz zwischen 305 und 325 my benutzt, hier stört etwa vorhandenes Barbiturat nicht.

Gemessen wurde gegen den unmittelbar vor der Injektion des Thiopentals abgenommenen Leerwert. Zum Ausgleich des bei der Filtration verlorengegangenen Chloroformanteils wurde das Ergebnis mit dem Faktor 1,05 multipliziert.

Die Konzentration des Thiopentals in $\mu\text{g/ml}$ wurde von einer Eichkurve abgelesen (Abb. 2).

Wir erhielten die Kurve durch photometrische Vermessung verschieden konzentrierter Thiopentalstammlösungen.

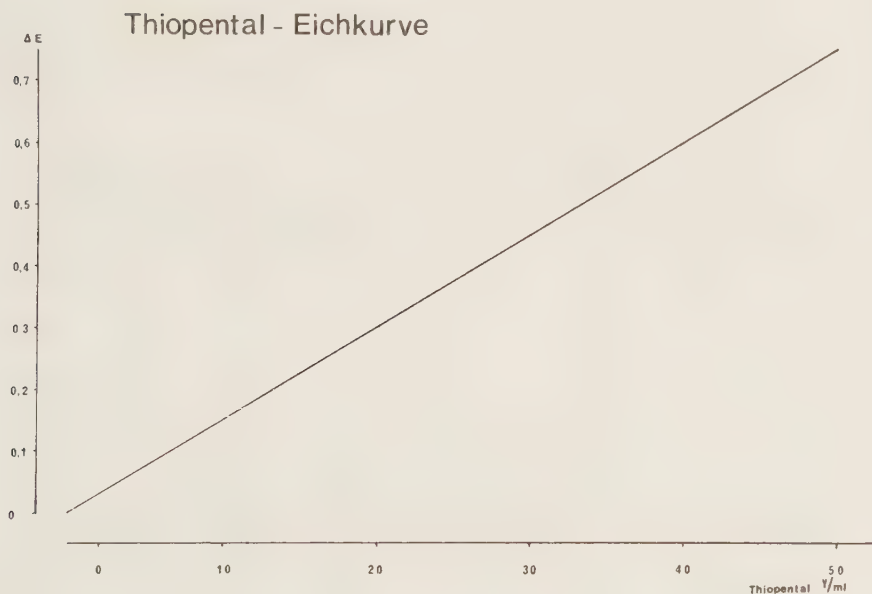


Abb. 2

IV. E R G E B N I S S E

Von 39 Probanden, die sich für die Versuchsserie zur Verfügung stellten, wurden insgesamt 290 Blutproben - zwischen 7 und 9 Proben pro Proband - entnommen und deren Thiopentalkonzentration bestimmt.

Es wurde Thiopental in verschieden hoher Dosis als langsame Injektion in 100 sec. bzw. als Schußinjektion in 10 sec. appliziert. Es zeigte sich, daß bei allen Versuchen nach der 1. Minute die höchste Thiopentalkonzentration gemessen wurde und daß der steilste Abfall in den ersten 3 Minuten zu verzeichnen war. Ein deutlicher Knick in der Kurve zeigt den flacheren Abfall nach der 10. Minute. Ab der 30. Minute ist der Verlauf flach entsprechend dem langsamen Abbau des Pharmakons in den Lebermikrosomen.

Die Mittelwerte der einzelnen Versuchsreihen wurden jeweils in graphischer Form dargestellt, wobei auf der Abszisse die Zeit (0 - 120 Min.) und auf der Ordinate die Konzentration des Thiopentals im Serum (γ / ml) dargestellt wurden.

1. Abfall der Thiopentalkonzentration bei Schußinjektion

Gruppe I: Thiopentalkonzentration in γ / ml (abs. Werte)
5 mg / kg KG in 10 sec. injiziert (s. Abb. 3)

Name	Vers.Nr.	1'	3'	6'	10'	20'	30'
B	1	10,3	4,2	2,5	1,0	-	-
H	2	36,5	11,9	9,7	4,3	3,5	2,9
A	3	6,8	9,3	8,4	9,5	4,7	5,4
L	4	29,9	26,6	26,1	15,7	11,3	8,7
D	5	6,5	11,2	8,6	0,5	4,7	4,1
H	6	0,65	7,2	4,2	4,6	4,1	4,9
P	7	18,5	17,2	12,0	5,3	12,2	4,2
K	8	11,0	9,2	7,4	6,0	4,4	-
W	8a	32,3	10,7	9,9	7,5	6,5	9,3
Mittelwerte		17,0	11,9	9,25	6,78	6,42	5,64
Standardabweichung		4,61	2,35	1,72	1,36	1,21	1,32

Thiopental - abs. Werte in $\frac{1}{1000}$ mg/ml

8 Pers. mit 5 mg/kg Thiopental injiziert in 10 sec.

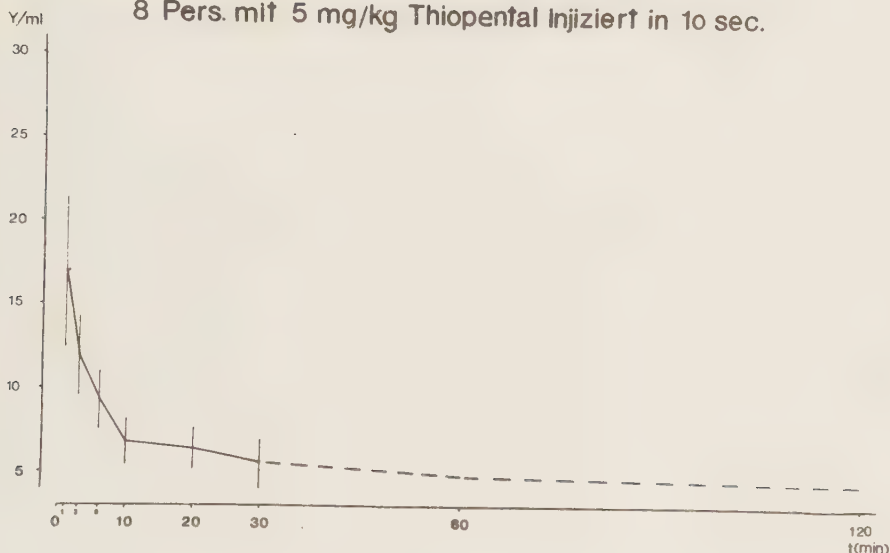


Abb. 3

Der Konzentrationsabfall ist in den ersten 3 Minuten sehr stark, wird in den nächsten 7 Minuten flacher und erfolgt ab der 10. Minute nur noch sehr langsam, wobei ab der 30. Minute noch eine deutliche Abflachung zu erkennen ist.

2. Abfall der Thiopentalkonzentration bei langsamer Injektion

Gruppe II :

Thiopentalkonzentrationen in $\bar{x}$ / ml (abs. Werte)

5 mg / kg KG in 100 sec. injiziert (s. Abb. 4)

Name	Vers. Nr.	1'	3'	6'	10'	20'	30'	60'	120'
K	1	27,5	15,2	12,9	10,6	8,4	7,3	4,8	4,2
H	2	17,4	13,9	10,9	9,3	7,3	6,2	5,1	4,5
M	3	21,5	14,8	8,7	8,1	7,2	7,1	6,7	4,6
A	4	12,7	11,2	8,85	7,7	7,5	6,9		
S	5	10,6	7,7	6,5	3,5	1,9	1,9		
E	6	14,0	13,2	8,9	6,8	6,2	3,6		
Mittelwerte		17,3	12,7	9,5	7,7	6,4	5,5	5,5	4,5
Standardabweichung		2,58	1,18	0,88	0,93	0,99	0,91	0,19	0,17

Thiopental – abs. Werte in $\frac{1}{1000}$ mg/ml

6 Pers. mit 5 mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.

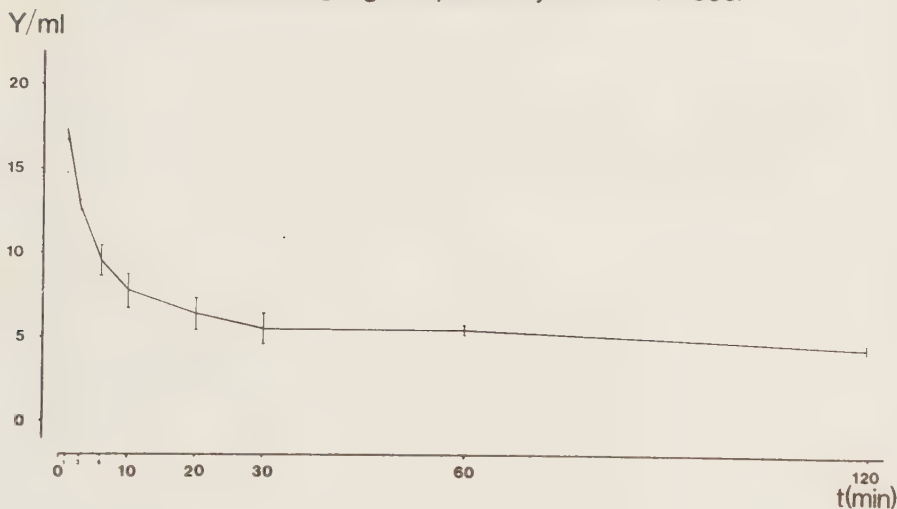


Abb. 4

Der Konzentrationsabfall der Gruppe II (Abb. 4) ist gegenüber der Gruppe I (Abb. 3) in den ersten Minuten geringer. Nach der Schußinjektion ist die Thiopentalkonzentration im Blut höher als nach einer langsamen Injektion. Das Konzentrationsmaximum ist früher, der Abfall geht damit schneller vor sich als bei der langsamen Injektion.

Von der 3. - 20. Minute ist entsprechend diesem Konzentrationsverlauf der prozentuale Abfall bei der Gruppe II größer als bei Gruppe I. Von der 20. - 30. Minute gleicht sich der Kurvenverlauf an. Ab der 3. Minute ist der Abfall in beiden Gruppen etwa gleich stark.

Gruppe III

Thiopentalkonzentrationen in γ / ml (abs. Werte)
7 mg / kg KG in 100 sec. injiziert (s. Abb. 5)

Name	Vers. Nr.	1'	3'	6'	10'	20'	30'
W	1	16,9	14,4	11,4	8,2	5,4	5,3
B	2	22,9	24,6	17,4	12,0	9,4	7,5
F	3	12,7	10,2	4,3	4,3	4,6	3,8
S	4	-	17,5	11,1	8,6	5,6	5,2
F	5	25,9	21,3	13,5	8,8	6,1	4,3
B	6	36,1	12,3	11,4	8,4	6,0	5,6
P	7	47,7	23,2	16,6	-	9,3	10,3
K	8	36,8	26,3	22,2	20,1	14,8	-
Mittelwerte		28,4	18,7	14,8	10,1	7,65	5,3
Standardabweichung		4,7	2,1	1,6	1,9	1,2	0,89

Thiopental - abs. Werte in $\frac{1}{1000}$ mg/ml

8 Pers. mit 7mg/kg Thiopental injiziert in 100 sec.

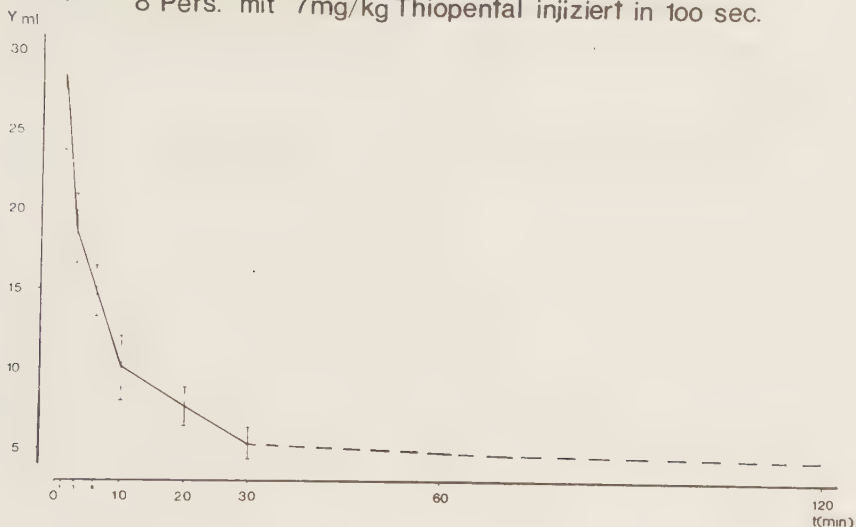


Abb. 5

Der Konzentrationsabfall ist bei der höheren Dosis vor allem in den ersten 3 Minuten prozentual größer als im Vergleich zur Gruppe II mit niedrigerer Dosierung. Die Thiopentalkonzentration im Serum liegt nach 10 Minuten noch höher als die der Vergleichsgruppe. Der Abfall ist beschleunigt, um sich ab der 30. Minute auf ein gleiches Konzentrationsgefälle mit einem weiteren gleich starken Abfall einzustellen.

Gruppe IV

Thiopentalkonzentrationen in γ /ml (abs. Werte)

10 mg / kg KG Thiopental injiziert in 100 sec (s. Abb. 6)

Vers. Nr.	1'	3'	6'	10-	20 [±]	30'	60'	120'
1	54,3	29,8	19,7	13,8	9,3	8,6	6,9	5,3
2	42,1	22,3	16,9	14,7	10,5	7,3	7,3	5,3
3	41,5	29,7	22,7	17,5	13,3	11,3	8,0	7,8
Mittelwerte	46,0	27,2	19,8	15,3	11,0	9,2	7,4	6,1
Standardabweichung	4,18	2,46	1,77	1,11	1,19	1,27	0,32	0,83

Thiopental – abs. Werte in $\frac{1}{1000}$ mg/ml

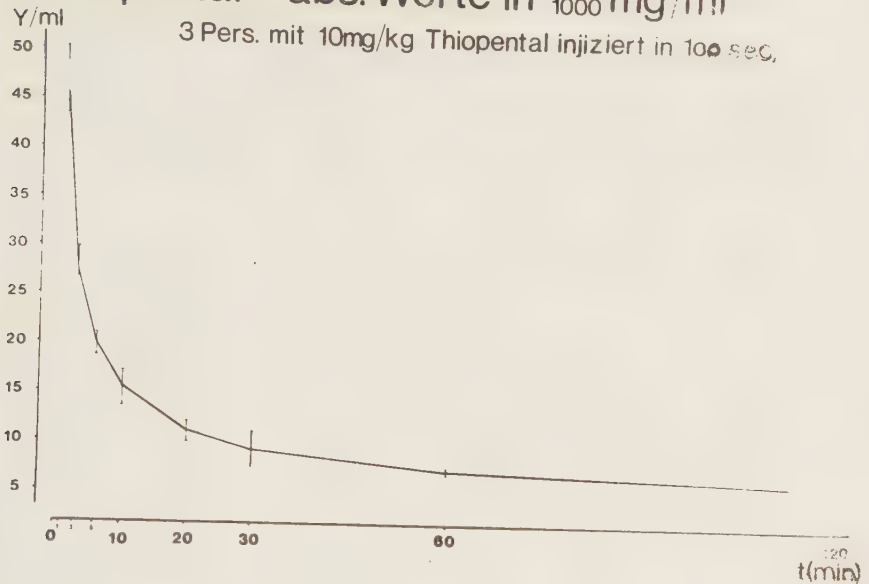


Abb. 6

Bei Injektion einer noch höheren Thiopentaldosis in 100 sec. ist der Konzentrationsabfall vor allem in den ersten 5 Minuten größer als in der Gruppe II und III. Bis zur 30. Minute ist das Konzentrationsgefälle steiler, erst in der 60. Minute ist die Konzentration des Thiopentals im Serum bei allen Versuchen etwa gleich hoch.

Die Konzentration ist bis zur 20. Minute bei Gruppe II und III bis zu einem Drittel, bei Gruppe IV bis zu einem Viertel gesunken. In Gruppe II und III ist die Thiopentalkonzentration ab der 30. Minute gleich hoch, in Gruppe IV ab der 60. Minute

Tab.: 7

Zusammenfassung von Gruppe I - IV

Abfall der Thiopentalkonzentration in %

Minuten	Gr.:I	Gr.:II	Gr.:III	Gr.:IV
1 - 3	30	26,6	34,2	40,8
3 - 10	30,20	28,9	30,2	25,9
3 - 20	32,2	36,4	38,9	35,3
10 - 30	6,11	12,7	16,9	13,3
20 - 30	4,63	5,2	8,2	3,9

Abfall der Thiopentalkonzentrationen in % pro Minute

Minuten	Gr.:I	Gr.:II	Gr.:III	Gr.:IV
1 - 3	10	8,87	11,4	13,6
3 - 10	4,3	4,13	4,32	3,7
3 - 20	1,9	2,2	2,29	2,03
10 - 30	0,3	0,63	0,84	0,66
20 - 30	0,46	0,52	0,82	0,39

Gr.: I : 5mg/kg Körpergewicht Thiopental in 10 sec injiziert
 Gr.: II : 5mg/kg Körpergewicht Thiopental in 100 sec injiziert
 Gr.: III: 7mg/kg Körpergewicht Thiopental in 100 sec injiziert
 Gr.: IV : 10mg/kg Körpergewicht Thiopental in 100 sec injiziert

3. Abfall der Thiopentalkonzentrationen bei erhöhtem Eiweißangebot

Um das Verhalten der Thiopentalkonzentration bei erhöhtem Plasmaalbumin zu überprüfen, infundierten wir vor bzw nach der Injektion von Thiopental 40 ml eines Serumkonzentrates.

Gruppe V:

5 mg kg KG Thiopental injiziert in 10 sec., anschließend 40 ml Serumkonzentrat. (s. Abb. 7)

Thiopentalkonzentrationen in μ / ml (abs. Werte)

Name	Vers.Nr.	1'	3'	6'	10'	20'	30'
P	1	16,0	15,3	11,4	10,6	10,0	9,44
Z	2	15,7	12,6	11,6	9,4	9,3	8,0
W	3	23,6	18,8	15,4	12,7	10,0	8,9
K	4	43,8	16,6	9,1	9,7	7,2	5,6
H	5	21,5	12,5	9,9	6,7	6,1	6,0
K	6	57,8	32,4	21,8	19,7	14,8	11,1
U	7	27,4	13,8	12,4	8,6	7,4	6,8
Mittelwerte		30,1	17,5	13,1	11,1	9,3	8,0
Standardabweichung		6,0	2,7	1,6	1,6	1,1	0,77

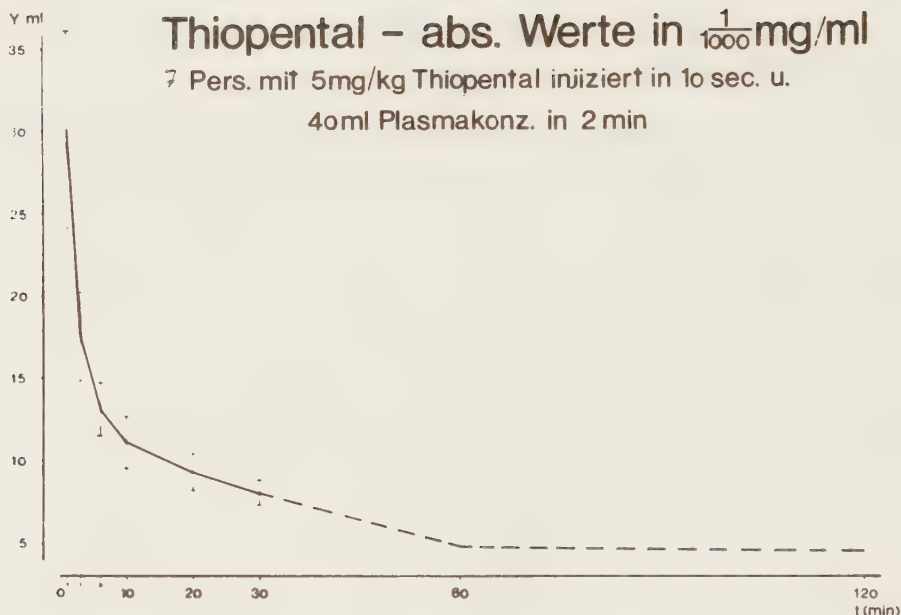


Abb. 7

Gruppe V gibt uns Aufschluß über das Verhalten des Thiopentalabfalls bei erhöhtem Eiweißangebot.

Die Ausgangskonzentrationen, gemessen nach 1 Minute, sind bei Gruppe V nahezu doppelt so hoch wie bei Gruppe I, die kein Serumkonzentrat erhalten hatte. Der Abfall ist bei Gruppe V in den ersten 3 Minuten 3 mal so groß, der Kurvenverlauf bis zur 30. Minute doppelt so steil. Nach der 30. Minute war die Barbituratkonzentration noch deutlich höher als bei Gruppe I.

Da zu den beiden nächsten Versuchsreihen jeweils nur 1 Versuchsperson herangezogen werden konnte, sollten deren Ergebnisse nur als Hinweis auf die möglichen Auswirkungen von erhöhtem Eiweißangebot dienen.

Vergleich von a) 7 mg / kg KG Thiopental injiziert in 100 sec

b) Gruppe VI

7 mg/kg KG Thiopental injiziert in 100 sec +

40 ml Serumkonzentrat infundiert in 2 Minuten

Min.	1	3	6	10	20	30
a)	22,4	14,3	12,6	10,3	7,7	6,2
b)	36,8	26,3	22,2	20,1	14,8	-

Thiopentalkonzentration bei Injektion von 40 ml Plasma - konz., anschl. 5mg/kg Thiopental in 10 sec. - 1 Pers.

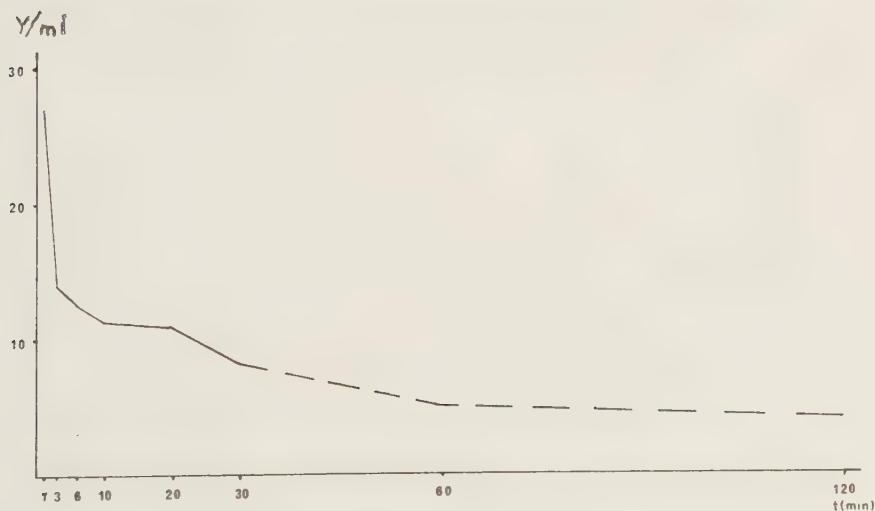


Abb. 9

Auf den vergleichenden Diagrammen von Abb. 9 und 10 (Gruppen VI und VII) wird dargestellt, daß bei Infusion von Serumkonzentrat der Thiopentalspiegel doppelt so hoch liegt wie ohne Applikation eines Serumkonzentrates. Nach 30 Minuten besteht immer noch ein deutlicher Unterschied. Dieses Ergebnis ist von der injizierten Thiopentalkonzentration unabhängig.

Vergleich von a) 5 mg / kg KG Thiopental injiziert in 10 sec

b) Gruppe VII

40 ml Serumkonzentrat in 2 min. und

5 mg / kg KG Thiopental injiziert in 10 sec

Min.	1	3	6	10	20	30
a)	15,7	12,6	11,6	9,4	9,3	8,0
b)	29,9	26,1	20,6	15,4	11,3	8,7

Thiopentalkonzentration

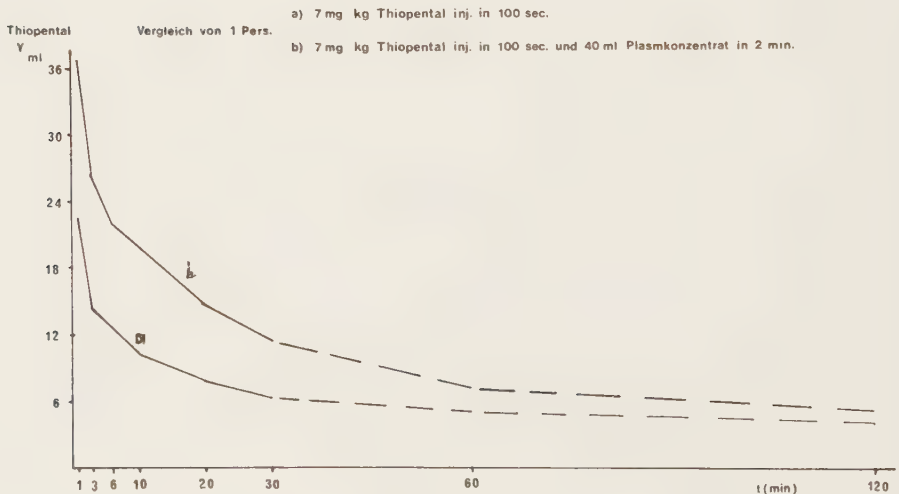


Abb. 10

V. DISKUSSION

1. Kritik an der Methode

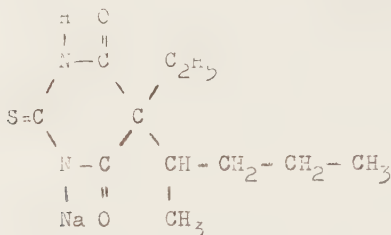
Die Bestimmung des Thiopentals im Blut nach Goldbaum und Frey liefert relativ exakte Ergebnisse. Die Fehlerbreite liegt bei unseren Versuchen bei ca 3%.

Es wäre wünschenswert gewesen, mehr Vpn für die Versuchsreihen IV, VI, VII zur Verfügung zu haben, um genauere, sichere Ergebnisse zu erhalten.

Die Vpn fühlten sich gelegentlich durch die Elektroden des EEG und EKG beeinträchtigt, auch Manipulationen zur Verabreichung des Thiopentals und zur Gewinnung der Blutproben wie das Legen der Braunülen und die Abnahme des Kapillarblutes veränderten Schlafzeiten und Plusfrequenz. Diese zuletzt genannten Mängel verfälschten die Untersuchungsergebnisse der Thiopentalbestimmung nicht, jedoch die der EEG - Kontrollen.

2. Chemische Abbaumechanismen des Thiopentals

Thiopental ist das Na - Salz der 5 - äthyl - 5 -
(1 - methyl) butyl - 2 - thiobarbitursäure



Es wird in den Lebermikrosomen aber auch zu einem geringen Prozentsatz in anderen Körperzellen wie Niere und Gehirn abgebaut und über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

Die 3 wichtigsten Abbauewege sind:

a. Seitenkettenoxidation

Brodie et al. (16, 17, 18) und Frey et al. (19) fanden schon in den fünfziger Jahren Beweise für die Seitenkettenoxidation von Thiopental. Sie ist der hauptsächliche Mechanismus zur Inaktivierung des Barbiturats (36)

b. Desulfurierung

Die Desulfurierung findet am Ring durch Austausch des Schwefelatoms gegen Sauerstoff statt. Das entsprechende Pentobarbital ist im Gegensatz zu Thiopental ein langwirkendes Hypnoticum, das noch nach 24 h hypnotisch bzw. sedativ wirkt und noch nach 4 h im Urin ausgeschieden werden kann. (3)

c. Hydrolytische Spaltung des Ringes

Sie ist allerdings nicht zur Inaktivierung des Barbiturats notwendig. Außerdem: Richardson, Taylor, Tabor (10, 11), Winter et al. (12), H. Hart, van Dyke (13, 14), Soehring, Dietl (15) und Baran (16) geben Aufschluß über die Abbaumechanismen.

Thiopental kann aber auch durch Demethylierung der Seitenketten abgebaut werden, wie schon 1935 von Tabern und Vollwiller (60) beschrieben wurde.

1952 glaubten Horatz und Sturzbecher (63) in diesem Thiobutabarbital ein kürzer wirkendes Narkotikum, das Inaktin (Promonta) gefunden zu haben.

Seitenkettenoxidation und Desulfurierung finden in der Leber statt (19) Frey.

Thiopental hemmt die Leberatmung bis zu zwei Drittel. Diese Hemmung ist vor allem bei wiederholter Barbituratnarkose irreversibel.

3. Abhängigkeit des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer des Thiopentals von seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Thiopental sehr rasch, die Bewußtlosigkeit kann schon während der Injektion eintreten. Die Schnelligkeit des Wirkungseintritts hängt von verschiedenen Faktoren, vor allem den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanz ab wie:

- 3.1 der Dissoziationskonstanten
- 3.2 der Fettlöslichkeit (Verteilungskoeffizient)
- 3.3 Der Durchblutungsgröße
- 3.4 der Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit
- 3.5 der Proteinbindung

Die Toleranzgrenze und der Metabolismus des Pharmakons muß bei all diesen Betrachtungen ebenfalls berücksichtigt werden.

3.1 Die Wirkungsabhängigkeit des Thiopentals von seiner Dissoziationskonstanten:

Thiopental diffundiert durch die Blut - Liquorschranke im umgekehrt proportionalen Verhältnis zum Grad seiner Dissoziation und nach dem Fick'schen Prinzip proportional dem Konzentrationsgradienten. Berücksichtigt ist dabei natürlich nur das freie, nicht gebundene Pharmakon. Die Größe der Dissoziationskonstanten wird als Plasmakonzentration der undissoziierten Substanz definiert. Die Dissoziation ist stark pH - abhängig und verändert sich schon bei geringsten pH - Verschiebungen. Thiopental ist bei einem pH von 7,4 am geringsten dissoziiert (50, 55).

3.2 Fettlöslichkeit

Die zweite neben der Dissoziationskonstanten wichtige physikalisch-chemische Eigenschaft für die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts von Thiopental ist der Verteilungskoeffizient. Er ist als das Verhältnis der Löslichkeit in Fett zur Löslichkeit in Wasser (Blut) definiert. Je größer der Verteilungskoeffizient ist, d.h. je größer die Lipoidlöslichkeit ist, desto schneller können Lipoidmembranen wie die Blut - Liquorschranke passiert werden, d.h. um so schneller tritt die Narkose ein. Thiopental passiert die Blut - Liquorschranke praktisch verzögerungsfrei.

Die Konzentration von Thiopental im ZNS ist also nur eine Frage der Durchblutungsgröße, die wiederum von Herz, Kreislauf und Kapillarisation abhängig ist. Das ZNS gehört zu den am stärksten durchbluteten Geweben, Fett ist am schlechtesten durchblutet (Price 23). Mit dieser Feststellung war die bis in die fünfziger Jahre reichende Annahme widerlegt, daß das schnelle Abklingen der Thiopentalnarkose eine Folge der sofortigen Speicherung in den Fettdepots sei (66).

3.3 Durchblutungsgröße

Entgegen dieser Annahme ist die kurze Wirkungsdauer des Thiopentals eine Folge des Konzentrationsgefälles zwischen Gehirn und gut durchblutetem Gewebe wie Leber, Nieren, Eingeweide. Anschließend flutet das Narkotikum, dem Konzentrationsgefälle nach, in gut durchblutetes Gewebe wie Knochen, Muskeln und Haut, die zwei Drittel unseres Körpergewichtes ausmachen. Dieses Rückfluteten aus dem ZNS in gut durchblutetes Gewebe wird als Rückverteilungsphänomen bezeichnet.

Price et al (23) fanden, daß innerhalb einer Minute nach Injektion von Thiopental das Blut 90% der ursprünglichen Dosis an ZNS, Herz, Leber und weitere gut durchblutete Organe abgegeben hat. Die Konzentration im Fett ist bis

zur 30. Minute geringfügig, steigt dann an und wird in der 1. - 2. Stunde mit einem Maximum angegeben (Shideman 25). Es sind aber noch nach 24^h bemerkenswert hohe Konzentrationen gefunden worden. So spielt weder die Speicherung im Fett noch der Metabolismus für die Beendigung der Narkose eine Rolle.

2.4 Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit

Wir führten mehrer Versuche durch, mit denen die verschiedenen Wirkungsweisen des Thiopentals bei unterschiedlichen Konzentrationen und Injektionsgeschwindigkeiten geprüft werden sollten.

Bei allen Versuchsreihen ergibt sich ein durchschnittlicher Abfall der Thiopentalkonzentration von 32% in der 1. - 3. Minute, der sich in der 3. - 20. Minute auf ca 35% verstärkt und bei ca 5% in der 20. - 30. Minute liegt.

Folgende Erklärungen sind möglich:

- a. ca 80% des Thiopentals wird an Serumprotein gebunden, davon ist ein Teil Enzymprotein wie z.B. die Pseudocholinesterase. Damit ist die Hemmung des Enzyms erklärbar.

Wir messen bei unserer Methode den gebundenen und ungebundenen Anteil des Pharmakons. Bei schneller Injektion ist der ungebundene pharmakologisch wirksame Anteil größer, da die Proteinbindung geringer ist als bei der langsamen Injektion. Bei niedriger Thiopentalkonzentration ist die Bindung an Eiweiß hoch, bei hoher Thiopentalkonzentration niedrig.

Die höchste Thiopentalkonzentration wird, wie schon Price 1959 (23) feststellte, in der 1. Minute nach beendeter Injektion auch bei unseren Versuchen gemessen. Der Abfall der Thiopentalkonzentration in den ersten 3 Minuten nach Injektion ist vorwiegend als Verdünnungseffekt im Gefäßsystem und durch ein Abwandern in gut perfundiertes Gewebe zu erklären.

Der Abfall bei der Schußinjektion (Tab. 7) ist noch um ca 3% höher als bei der langsamen Injektion. Diese Tatsache deutet darauf hin, daß ein Teil des ungebundenen freien Thiopentals wegen seiner guten Lipoidlöslichkeit - und damit guten Passagefähigkeit durch Lipoidmembran - in gut durchblutetes Gewebe wie Muskulatur, Leber, Niere abwandern kann.

- b. In der 3. - 20. Minute liegt der Thiopentalabfall in allen Versuchen bei ca 36% und ist damit am stärksten, In der 6. Minute findet man regelmäßig nur noch etwa die Hälfte der Ausgangskonzentration des Barbiturats (23).

20 Minuten postinjektione ist noch ca $\frac{1}{3}$ der anfänglichen Konzentration zu ermitteln. Price stellte 1959 nur noch $\frac{1}{10}$ der Ausgangskonzentration fest (23).

Vergleicht man Schluß- und langsame Injektion (Gruppe I + II) in der Zeit von der 3. - 20. Minute, so zeigt sich, daß der Abfall bei der Schußinjektion langsamer erfolgt. Erklärbar ist dies durch die bessere Verteilung in gut durchblutetes Gewebe schon während der ersten 3 Minuten. Bei Applikation höherer Dosen Thiopentals ist der prozentuale Konzentrationsabfall entsprechend stärker.

- c. Ab der 20. Minute nach Injektion liegt die Konzentration des Thiopentals im Serum bei allen Versuchen bei durchschnittlich 5% und ist damit so niedrig, daß angenommen werden darf, daß nur noch der Abbau in den Lebermikrosomen relevant ist.

d. Proteinbindung

Körpereigene und körperfremde Stoffe werden an Bluteiweißkörperchen, vor allem Albumine gebunden. Ein Teil dieser Proteine sind Enzyme wie die Pseudochoolinesterase. Diese Proteinbindung ist für die Wirksamkeit von Arzneimitteln äußerst wichtig, wie sich an Hand zahlreicher Arbeiten erwiesen hat. (Goldstein und Bennhold). Zum Beispiel sind an Eiweiß gebundenes Penicillin und Sulfonamide bakteriostatisch unwirksam. Auch das gebundene Thiopental ist pharmakologisch inaktiv. Nur das freie, ungebundene und undissoziierte Barbiturat wirkt narkotisch und sedativ, da entsprechend seiner guten Lipoidlöslichkeit die Blutliquorschranke passieren kann.

Die Plasmaproteinbindung für Thiopental beträgt 75 - 85% (Kurz 64, 65, 52).

Wir bestimmen in unseren Versuchen das gesamte Thiopental, gebundenes und ungebundenes.

Die tatsächliche Höhe der Proteinbindung hängt von der Injektionsgeschwindigkeit ab. Je schneller die Injektion, desto geringer die Bindung an Eiweiß, je langsamer die Injektion durchgeführt wird, desto höher ist die Proteinbindung, entsprechend mehr Thiopental ist pharmakologisch inaktiv (Kurz 64, 65, 52, Doenicke 41), die Proteinbindung kann bis zu 90% betragen, d.h. 10% des Thiopentals ist pharmakologisch inaktiv.

Die Konzentration des freien Thiopentals wird nach einer Schußinjektion wesentlich höher in allen Geweben erwartet als nach einer langsamen Injektion, obwohl die gleiche Menge injiziert wurde.

Die Applikation des Serumkonzentrates erhöht die Eiweißkonzentration, vermehrt die Proteinbindung, so daß mehr Thiopental die Blutbahn nicht verlassen kann. Resultat: die Narkose war verkürzt.

Wir haben in einer Versuchsreihe vor und nach Applikation von Thiopental 40 ml eines 3 - fach konzentrierten Serumkonzentrates - 300 E SchE pro ml, statt 100 E - gegeben. Es zeigte sich, daß wie erwartet die Ausgangskonzentration des Thiopentals ca doppelt so hoch liegt wie bei Vergleichsgruppe I - Applikation von 5 mg/kg KG Thiopental in 10 sec, ohne folgende Infusion von Serumkonzentrat. - Die hohe Proteinbindung des Pharmakons macht eine starke Abwanderung von Thiopental in gut durchblutetes Gewebe wie Muskulatur und parenchymatöse Organe unmöglich, ebenso setzt der Abbau in den Lebermikrosomen verzögert ein. Noch nach 30 Minuten ist die Konzentration des Thiopentals im Serum nach Zugabe von Serumkonzentrat deutlich höher.

Die gleichen Resultate brachten weitere Versuche mit höheren Dosen Thiopental langsam injiziert bzw, bei vorgezogener Gabe des Serumkonzentrates und nachfolgender Applikation von Thiopental.

4. Nach- und Nebenwirkungen der Thiopentalnarkosen

Die Speicherung in Fett und die langsame Abgabe an das Blut spielen neben der Proteinbindung und verschiedenen Abbauprodukten eine wichtige Rolle für die Nachwirkungen, dem hang-over des Thiopentals.

Zu den auch von uns festgestellten Nachwirkungen der Thiopentalnarkosen gehört ein häufiges Wiedereinschlafen in der 15. - 20. Minute. Die Probanden können noch am folgenden Tag Gangunsicherheiten, Kopfschmerzen und ein verstärktes Schlafbedürfnis haben. Am gleichen Tag besteht sicher bei fast allen Patienten Konzentrationsschwäche und Benommenheit. Thiopental ist also für ambulant vorgenommene Kurzeingriffe ungeeignet.

Es können nach der Schußinjektion Zwischenfälle wie zentrale Atemlähmung und Blutdruckabfall - Barbiturate und Thiobarbiturate wirken negativ inotrop - weit eher auftreten als nach der langsamen Injektion. In der Praxis unterstützt man den Sympatikus vagolytisch durch Prämedikation von Atropin.

Die Verkürzung der Narkoseeinleitung ist bei der Schußinjektion gegenüber der langsamen nur geringfügig, außerdem ist die Dosis hypnotika also die tatsächlich benötigte Menge des zu applizierenden Thiopentals, nicht feststellbar. Es besteht die Gefahr der Überdosierung. Eine Schußinjektion scheint daher in der Praxis nicht empfehlenswert.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 39 gesunden Versuchspersonen (KG 70-75 kg) wurden Narkosen mit 5, 7, 10 mg / kg KG Thiopental bei Injektionszeiten von 10 bzw. 100 Sekunden durchgeführt. Bei Gruppe V, VI und VII (Abb. 7, 8, 9) wurde vor bzw. nach Thiopentalgabe ein dreifach konzentriertes Serum appliziert.

Die Blutentnahme zur photometrischen Bestimmung der Thiopentalkonzentrationen erfolgte nach 1, 3, 6, 10, 20, 30, 60 und 120 Minuten.

Der Konzentrationsabfall läßt sich in 3 Phasen einteilen:

1. starke Senkung in der 1. - 3. Minute, bedingt durch die Verdünnung des Thiopentals im Gefäßsystem und durch Aufnahme in gut durchblutetes Gewebe.
2. In der 3. - 10. Minute stellt sich ein Fließgleichgewicht zwischen der Konzentration des Thiopentals im Kreislauf und dem gut durchblutetem Gewebe ein.
3. Ab der 20. Minute überwiegt der Abbau des Pharmakons in der Leber.

Bei Injektion von 5 mg / kg KG Thiopental

- a. mit und
- b. ohne anschließende Infusion von Serumkonzentrat bei 7 bzw. 8 Vpn durchgeführt, liegt die Anfangskonzentration bei a. fast doppelt so hoch wie bei b. Die Proteinbindung findet infolge des vermehrten Angebots schneller statt und ist erhöht, die Abwanderung in das Gewebe setzt verzögert ein.

L I T E R A T U R

1. Kalow W. and Lindsay H.A.:
A comparison of optical and manometric methods
for the assay of human serumcholinesterase.
Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 568 (1955)
2. Goldbaum, L.R.:
Determination of the barbiturates. Ultraviolet spec-
trophotometric method with differentiation of several
barbiturates.
Analyt. Chem. 24, 1604 (1952)
3. Frey, H., Doenicke, A. und Jäger, G.
Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im
Stoffwechsel von Thiobarbituraten.
4. Goedde, H., Doenicke, A., Altland, K.:
Pseudocholinesterasen
Pharmakogenetik, Biochem. Klin. S III, 3
Springer Verlag Berlin 1967
5. Haupt, H., Heide, K., Zwisler, O., Schwick, H.G.:
Isolierung und phys. - chem. Charakterisierung
der Cholinesterase aus Humanserum.
Blut 14, 65 (1966)
6. Doenicke, A., Schmidinger, St., Krumei, I.:
Suxamethonium and serumcholinesterase
Brit. J. Anesth. 40, 334 (1968)
7. Soehring, K., Dietz, A.
Pentobarbital, ein Abbauprodukt von Thiopental
Klin. Wochenschr. 34, 705 (1956)
8. Piltz, A.,
Fermente des menschl. Blutes
Z. klin. Chem. 3. 69 (1965)
9. Raventos, J.:
The distribution in the body and metabolic fate
of barbiturates
J. Pharm. and Pharmacol. 6, 217 (1954)

10. Richards, R. k., Taylor, J.:
Some factors influencing distribution, metabolism
and action of barbiturates
A Review, Anesthesiology 17, 414 (1956)
11. Taylor, J.D., Richards, R.K., Tabern, D.L.
Metabolism of S^{35} - Thiopental (Pentothal)
J. Pharm. a Exper. Ther. 104, 93 (1952)
12. Winters, W.D. Spector, E., Wallach, D.P., Shideman, F.E.:
Metabolism of thiopental S^{35} and thiopental C^{14}
by rat liver mince and identification of pento-
barbital a major metabolite
J. Pharmacol. Exp. Ther. 114, 343 (1955)
13. Maynert, E.W., van Dyke, H.B.
Metabolism of Barbiturates
Pharmacol. Rev. 1, 217 (1949)
14. Maynert, E.W., van Dyke H.B.
The metabolism fate of pentobarbital
J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 174 (1950)
15. Shideman, F.E., Kelly, A.R., Lee, L.E.
The role of the liver in the detoxication of
thiopental (Pentothal) by man
Anesthesiology 10, 421 (1949)
16. Brodie, B.B., Mark, L.C., Papper, E.M. Lief, P.A., Bernstein,
E., Roverstine
The fate of thiopental in man and a method for its
estimation in biological material
J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 85 (1950)
17. Brodie, B.B., Mark, L.C.,
Physiological disposition and chemical fate of
thiobarbiturates in the body
Federation Proceedings, 11, 632 (1952)
18. Brodie, B.B., Burns, J.J., Mark, L.C., Lief, P.A., Bern-
stein, E., Papper, E.M.
The fate of pentobarbital in man and dog and a
method for its estimation in biological material
J. Pharmacol Exp. Ther. 109, 26 (1953)

19. Frey, H.H., Kleinebrand, H., Krause, D.:
 Untersuchungen über die Stoffwechselleistungen
 der Leber beim Barbituratabbau
 Arch. internat. pharmacodyn, 121, 125 (1959)
20. Scholz, R., Schwarz, F., Bücher, Th.
 Barbiturate und energieliefernder Stoffwechsel
 in der hämoglobinfrei durchströmten Leber der
 Ratte
 Z. Klin. Chem. 4, 179 (1966)
21. Lundy, J.S., Adams, R.G.:
 Pentothal Sodium, intravenous Anesthesia
 Army M. Bull. 63, 90 (1942)
22. Plough, I.C. Waldstein, S.S., Barila, T.R. Goldbaum, L.D.
 Rate of disappearance of thiopental from the plasma
 in the dog and in man
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 486 (1956)
23. Price, M.L., Kornat, P.J., Safer, J.N., Conner, E.H.,
 Price, M.L.:
 Uptake of thiopental by body tissues and its
 relation to duration of narcosis
 Clin. Pharmacol. Ther. 1, 16 (1960)
24. Goldstein, A., Aranow, L.:
 The duration of action of thiopental and pento-
 barbital
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 128, 1 (1960)
25. Shideman, F.E., Gould, T.C., Winters, W.D., Peterson, R.C.,
 Wilner, W.K.:
 The distribution and in vivo rate of metabolism
 of Thiopental
 J. Pharmacol. Exp. Ther. 107, 368 (1953)
26. Jaud, W.:
 Der Wirkungsabbau im Serum nach intravenösen
 Thiobarbituratnarkosen beim Menschen
 Diss. d. Uni. Mü.,
27. Doenicke, A.:
 Die Bedeutung der physikalisch - chemischen Faktoren
 für den verschiedenen Wirkungsablauf nach Thiobarbi-
 turatnarkosen
 Naunyn - Schmiedebergs (1965)

28. Alvarez, R.A.:
Pharmakokinetiks of pentobarbital and thiopental in
the isolates perfused rat liver
Arch. intern. Pharmacodyn. Ther. 189, 380 (Febr. 1971)
29. Skovsted, P.:
The effects of short acting barbiturates on arterial
pressure preganglionic activity and barostatic
reflexes
Anesthesiology 33, 10 (July 1970)
30. Lipecz, J. et al.:
Studies of the effect of halothane and pentothal on
the adrenaline tolerance of the heart
Anesthesist 18, 308 (Sept. 1969)
31. Oduah, M.:
Effect and period of efficacy of thiopental in humans
according to age
Anesthesist 18, 259 (1969)
32. Rudman, D. et al.:
Effect of free fatty acid on binding of drugs by
bovine serum albumin, by human serum albumin and
rabbit serum
33. Omiya, Y.:
Potentiation of thiopental anesthesia by fatty acids
Folia Pharmacol. Jap. 67, 202 (1971)
34. Omiya, Y.:
Potentiation of Thiopental anesthesia by adrenalin
Folia pharmacol. Jap. 67, 193 (1971)
35. Remmer, H.:
Hydrolyse und Oxidation von Pharmaka in verschiedenen
Fraktionen der Lebermikrosomen
Arch. exper. Path. u. Pharmacol 238, 36 (1960)
36. Mark, M.D.: Lester, C.:
Metabolism of barbiturates in man
Clin. Pharm. and Ther. 4, 504 (1963)

37. Price, H.L.:
A dynamic concept of the distribution of thiopental
in the human body
Anesthesiology 21, 40 (1960)
38. Steinbereithner, A., Doenicke, A.:
Serumcholinesterase, ein Enzym der Leber
Acta anesthesiologica scand, 7, 59 (1963)
39. Doenicke, A.:
General pharmacology of barbiturates. Duration of
action metabolism and physicochemical factors
Acta anesth. Scand. 1965 Suppl. XVII / 11
40. Doenicke, A.:
Die Bedeutung der phys. - chem. Faktoren für den
verschiedenen Wirkungsablauf nach Thiobarbiturat-
narkosen
Arch. exp. Path. Pharm. 1965 250/243
41. Doenicke, A.:
Wissenswertes über die Pharmakologie heute ge-
bräuchlicher Narkotika
Anesth. prax. 5, 17 (1970)
42. Taylor, J.D., Richards R.K., Davin, J. C., Asher J.:
Plasma binding of thiopental in nephrectomized
rabbits
J. Pharmacol. exp. Ther. 112, 40 (1954)
43. Goldbaum, L.R.:
The interaction of barbiturates with serum albumin
and its possible relation to their disposition and
pharmacological action
J. Pharmacol Exp. Ther. 11, 197 (1954)
44. Pitt, A.:
Die Cholinesterasen d. menschl. Serums unter beson-
deren Berücksichtigung neuerer Ergebnisse
Z. klin. Chemie 5, 1 (1957)
45. Kugler, J., Doenicke, A., Hartel, E.:
Der Verlauf v. Thiopentalnarkosen mit Centrophenoxin
Arzneimittelforschung 23, 1 (1973), 62

46. Brodie, B.B.:

Physiological disposition and chemical gate of
thiobarbiturates in the body
Fed. Proc. 11, 632 (1952)

47. Cooper, J.R., Brodie, B.B.:

Enzym. Oxid. of pentobarbital and thiopental
J. Pharmacol. Exp. Therap. 120, 75 (1957)

48. Dayton, P.G., Perel, J.M.:

The relationship between binding of thiopental
to plasma and its distribution into adipose tissue
in man, as measured by spectrophotofluorometric
method

Biochem. Pharmacol 16, 2321 (1967)

49. Plough, J.C., Waldstein, S.S., Barila, T.G., Goldbaum, L.R.:

The rate of disappearance of thiopental from the
plasma in the dog and in man

J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 486 (1956)

50. Brodie, B.B., Kurz, H., Scharrer, S.:

The importance of dissociation constant and lipid-
solubility in influencing the passage of drugs into
the cerebrospinal fluid.

51. Lawrence, J., Saidman, H.D.:

Uptake and distribution of thiopental after oral,
rectal and intramuscular administration. Effect of
hepatic metabolism and injection site blood flow
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 1 (1972), 12

52. Kurz, H.:

Die Permeation von Giften in die Leber, Eigen-
schaften der Zellmembranen

Arch. exp. Path. Pharmacol. 255, 33, (1966)

53. Cooley, M.D., Jackson, D. et al

Oral and Rectal Administration of Thiopental to
Dogs Anesthesia and Analgesia, Current Researches
Vol 43, 3 (1955)

54. Sharma, R.P., C.M. Stowe, Good, A.:

Studies on the distribution and metabolism of
thiopental in cattle, sheep, goats and swine
J. of Pharmacol. Exp. Therap. 172, 1, (1970)

54. Mart, L.C.:
Factors modulating Barbiturates
J. Anesthesia 4, 2 (1963)
55. Richards, R.K.:
Experiments on the inactivation of pentothal
Fed. Proceeding 6, 1, 180 (1947)
56. Grueter, Ch.:
The barbiturates and the thiobarbiturates
Anesthetics 117, 14, 1147 (1939)
57. Taylor, J.D. et al.:
Relationship between sleep, biotransformation
rates and plasma levels of pentobarbital in
animals Proceedings of the Society for Exper.
Biol. and Med. 95, 462 (1957)
58. Taylor, J.D., Richards, D.L., Tabern Ph.D.:
Distribution of radioactive S³⁵ of Thiopental in
the rabbit and the cat
Amer. Society of Anesthesiologists, October 3, 6
(1949)
59. Tabern, D.L., Volwiller, E.H.:
N-alkyl and N-aryl substitutes barbituric acid
J. Amer.Chem. Soc. 58, 1954 (1935)
60. Frey, H.:
Vergleichende Untersuchungen zum Stoffwechsel
intravenöser Kurznarkotika
Arch. int. pharmacodyn. 116, 12 (1959)
61. Horatz, K., Sturzebecher, F.:
Neue Hilfsmittel in der Anaesthesie
Anaesthesist 1, 14 (1952)
62. Kurz, H.:
Herbsttagung der Deutschen Pharm. Gesellschaft
Düsseldorf 1960
63. Kurz, H.:
Die Bedeutung phys.-chem. Faktoren für Resorption,
Verteilung, Umbau und Ausscheidung von Arzneistoffen
Mitt. dtsh. pharm. Ges. 34, 73 (1964)

Herrn Professor Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung
des Themas und seine aufgeschlossene Diskussionsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Heide Wiederholt-Fischer, geb. Fischer

geb. am 26.2.1942 in Berlin

Ettarn: Hans-Jürgen Fischer, Jurist

Erika Fischer, geb. Kern

verheiratet mit Dr. Winfried Wiederholt, Arzt

1960	Mittlere Reife
1960 - 62	Abgeschlossene Lehre als Chemielaborfachwerker bei den Farbenfabriken Bayer AG, Werk Dormagen
1964	Staatsexamen als Chemotechnikerin (Chemieschule Dr. E. Elhardt, München)
1964 - 66	Tätigkeit als Chemotechnikerin am Anorg.Chem. Inst.d.Uni. München
1967	Prüfung für die Zulassung zum Hochschulstudium (Begabtenprüfung) vor dem Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus
1970	Ärztliche Vorprüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1973	Ärztliche Prüfung am Klinikum Rechts der Isar TUM
Okt. 73 - Jan. 74	Med.Ass. an der Chir. Klinik u. Poliklinik R.D.Isar, TUM
Febr.74 - Mai 74	Med.Ass. an der I. Med. Klinik R.D. Isar, TUM
Nov. 74 - Febr.75	Med. Ass. an der Chir. Klinik Städt. Kh. Neukölln, Berlin
28. Febr. 1975	Approbation als Arzt
ab 1. April 1975	Assistenzarzt an der Chir. Klinik Städt. Kh. Neukölln, Berlin

